

铁代谢与心力衰竭的研究进展

李仙琪¹, 聂晨², 熊玮^{1*}

¹暨南大学第二临床医学院 广东深圳

²深圳市人民医院龙华分院 广东深圳

【摘要】心力衰竭患者中铁缺乏较为常见, 约占比 50%。铁缺乏与心力衰竭患者的心衰再住院率、心血管事件发生率、心血管死亡率及全因死亡率显著相关。同时, 心力衰竭患者因肠道水肿、摄入不足、药物相互作用等原因导致铁吸收、利用障碍, 加重铁缺乏。目前欧洲及美国的指南均推荐射血分数减低心衰合并铁缺乏患者补充铁剂, 以改善临床症状、运动耐量及生活质量。本文拟根据现有研究就心衰患者铁缺乏的病理生理、铁缺乏的临床诊断、治疗等进行综述。

【关键词】心力衰竭; 铁剂治疗; 铁缺乏

【收稿日期】2024 年 12 月 19 日

【出刊日期】2025 年 1 月 8 日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20250018

Research progress on iron metabolism and heart failure

Xianqi Li¹, Chen Nie², Wei Xiong^{1*}

¹Second Clinical School of Jinan University, Shenzhen, Guangdong

²Longhua Branch of Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong

【Abstract】Iron deficiency is relatively common in patients with heart failure, accounting for about 50%. Iron deficiency is significantly correlated with readmission rate, cardiovascular event incidence, cardiovascular mortality rate, and all-cause mortality rate in patients with heart failure. At the same time, patients with heart failure may experience iron absorption and utilization disorders due to intestinal edema, insufficient intake, and drug interactions, exacerbating iron deficiency. At present, guidelines in Europe and the United States recommend iron supplementation for patients with heart failure and iron deficiency who have reduced ejection fraction to improve clinical symptoms, exercise tolerance, and quality of life. This article intends to review the pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment of iron deficiency in heart failure patients based on existing research.

【Keywords】Heart failure; Iron therapy; Iron deficiency

心力衰竭 (heart failure, HF) 是一种全球性疾病, 随着人口老龄化、不良生活方式的影响, 心血管疾病患病率逐年上升, 导致心力衰竭患病率也持续增长。2017 年调查结果显示, 全球约有心衰患者 6434 万, 欧美发达国家成人中心衰的患病率约为 1%-3%^[1-3]。最新发表的来自 CHS 2012~2015 研究结果显示, 我国年龄≥35 岁普通人群中中心衰 A 期的患病率为 35.8% (约 2.45 亿人), 心衰 B 期的患病率为 42.8% (约 2.93 亿人)^[4]。而且, 心衰的发病率也是随着年龄的增长而增长。根据住院急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 患者的注册登记研究结果, AHF 患者的院内死亡率为 2%-8%, 出院后 3 个月内死亡率达到 10%-15%, 再入院率达到

20%-30%; 出院后 1 年的死亡率达到 20%-30%, 再入院率达到 30%-50%^[5]。心衰病因方面主要包括: 1、导致心脏收缩和(或)舒张功能障碍的疾病(如糖尿病); 2、心脏容量负荷或压力负荷异常; 3、各种心律失常, 而这些心衰共病也为防治心衰提供了切入点。

铁缺乏 (iron deficiency, ID) 是全球最常见的营养素缺乏之一, 影响着全球约 1/3 的人口^[6]。同时, 约 30%-50% 的稳定型心力衰竭存在铁缺乏; 超过 40% 的无贫血或血液指标异常的慢性心力衰竭患者存在铁储备耗竭状态; 在急性失代偿心衰患者中, ID 发生率高达 80%; 铁缺乏成为独立于贫血之外的反复心衰住院、心血管死亡及全因死亡的危险因素; 大量研究证实, 补充铁剂

*通讯作者: 熊玮

有利于改善心衰患者射血分数、运动耐力、生活质量,降低患者心衰再住院风险^[7-13]。因此,2023年国家心力衰竭指南更新心衰合并铁缺乏的管理中强调,心衰患者应定期进行铁缺乏相关评估,推荐有指征的心衰合并铁缺乏的患者静脉补铁以改善症状、减少心衰再住院、提高运动耐力^[5]。

1 铁缺乏加重心衰的机制

铁作为一种必需的微量元素,在人体内以 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 形式存在,主要参与氧的运输、代谢、储存;心肌及骨骼肌的氧化代谢;线粒体功能及体内三大营养物质的代谢,是维持细胞能量及造血外组织代谢的关节因子^[14,15]。铁在机体内代谢分为两部分:从肠道转运至组织中(系统铁代谢);细胞内铁转运(细胞内铁代谢)。系统铁代谢主要受铁调素及转铁蛋白调控,铁储存耗竭、缺氧及无效红细胞生成可诱导铁调素的表达及释放减少,而炎症反应则导致相反的结果^[16]。心肌是高能需求、高耗氧量的组织,对铁的供应减少尤其敏感。机体铁缺乏状态下,能量代谢从氧化代谢转换为糖酵解代谢,同时碳水化合物及脂肪分解代谢过程亦发生变化。铁缺乏可诱发细胞内线粒体总数/体积减少,线粒体体积密度减少,线粒体嵴表面密度降低,诱导心肌细胞能量重排^[17]。此外,心力衰竭时由于肠道水肿、摄入不足、抗血小板聚集药物等作用及共病的影响,铁摄取明显减少,铁储存受损,铁丢失更加显著。研究显示,即使在全身铁储存充足的情况下心衰患者仍可出现铁缺乏,这是因为心衰时铁调素上调,抑制铁从组织中释放入血^[18]。铁缺乏与心力衰竭形成恶性循环,加剧心衰患者病情。

2 铁缺乏的诊断

骨髓穿刺活检是诊断铁缺乏的金标准。由于骨髓穿刺的侵袭性及潜在的感染风险,临床上逐渐开始采用血液生物标记物如铁蛋白、转铁蛋白饱和度、可溶性转铁蛋白受体、铁调素等用于铁缺乏的诊断。

2.1 血清铁蛋白

血清铁蛋白 (serum ferritin) 是最常用的铁测定方法之一,其与铁储存组织中的铁蛋白呈线性关系,铁蛋白可反映体内铁储存的消耗情况。有研究表明血清铁蛋白在慢性疾病及炎症性疾病中升高,且既往的研究中并未发现骨髓铁与血液铁参数之间有强相关性^[19,20]。因而血清铁蛋白不能完全代表机体铁代谢情况。

2.2 转铁蛋白饱和度

转铁蛋白饱和度 (transferrin saturation, TSAT) 是循环中可利用铁的标志。研究表明,与骨髓穿刺铁测定

相比,TSAT<20%有较好的灵敏度和特异度^[21]。一项关于心衰患者骨髓铁储存的研究表明,TSAT<20%的患者,无论其血清铁蛋白水平如何,均存在铁消耗;而TSAT>20%的患者,即使血清铁蛋白<100ug/l,仍提示不存在铁消耗^[22]。多项以骨髓穿刺验证为基础的研究均提示TSAT<20%更加贴合体内真实铁缺乏情况^[21,23]。同时一项纳入10个随机对照试验的荟萃分析显示,TSAT<20%的心衰患者,静脉补铁治疗后心血管死亡及总心衰住院率显著下降^[24],提示TSAT在评估心衰患者铁缺乏及补铁治疗复合终点中的重要性。

2.3 可溶性转铁蛋白受体与铁调素

可溶性转铁蛋白受体 (soluble transferrin receptor, sTFR) 代表细胞内可用于代谢的铁减少,是确诊铁缺乏性贫血的可靠诊断指标,且慢性炎症对循环中sTFR的影响很小^[25,26]。由于循环中sTFR主要反映来自红细胞脱落的转铁蛋白受体蛋白1,而非心肌细胞和骨骼肌细胞,目前尚缺乏sTFR用于评估心衰患者静脉补铁治疗改善心衰事件或提高运动能力的研究证据^[27]。队列研究表明,轻中度心衰患者循环中铁调素水平可达到健康人群的2倍以上^[28,29],但由于其检测较难,目前仅用于研究阶段。有学者建议联合sTFR与铁调素用于评估心衰预后,多因素分析该指标与12个月全因死亡呈强相关^[30]。血清铁水平诊断铁缺乏准确性高,但由于其存在昼夜节律^[21],并不能作为诊断铁缺乏的可靠工具。

综上所述,目前指南推荐的铁缺乏定义为血清铁蛋白<100ug/l,或血清铁蛋白在100-299ug/l,TSAT<20%,是基于终末期肾病患者的静脉补铁治疗。根据该定义,如果患者没有低铁血症的证据,血清铁蛋白在20-100ug/l之间,仍然会被诊断为铁缺乏;而患者有明显的低铁血症证据情况下,若血清铁蛋白≥300ug/l,仍会被诊断为无铁缺乏。另外,心衰治疗各种药物如血管紧张素转换酶抑制剂、钠-葡萄糖共转运体2抑制剂 (sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitor, SGLT-2i) 等可导致血红蛋白的下降,降低血清铁调素、铁蛋白及TSAT水平。因此,该诊断标准不能可靠的识别骨髓铁储存缺乏患者,而TSAT<20%用于诊断心衰合并铁缺乏有较好的灵敏度和特异度,且此类患者在静脉注射铁剂后临床症状及功能能力得到改善,心血管死亡或心衰住院的风险明显下降。但TSAT<20%用于指导心衰合并铁缺乏患者静脉补充铁剂治疗仍需要更多的研究证据支持。

3 心衰患者铁缺乏的治疗

3.1 静脉注射铁剂

铁缺乏的治疗包括口服铁剂及静脉注射铁剂。由于患者依从性差、胃肠道反应多、肠道吸收率低、起效缓慢等因素,慢性心衰患者口服铁剂的随机对照试验较少,且样本量小,其研究结论需认真评估。静脉注射铁剂在过去20余年中进行了大量研究,研究结果显示在心衰患者中,肠道吸收功能受损情况下,静脉补充铁剂对心衰患者具有较好的安全性,可快速纠正铁指数,改善心衰患者再住院率、运动耐量及生活质量等^[31,32]。目前国内的静脉铁剂类型主要有:右旋糖酐铁、蔗糖铁、异麦芽糖铁及羧基麦芽糖铁等,而静脉注射铁剂常见的副作用主要包括低血压、电解质紊乱、局部皮肤反应及肌肉骨骼肌反应等。因此,对铁剂过敏、伴随严重感染或急性感染期、低磷血症、铁过量或铁利用障碍、色素沉着症及含铁血黄素沉着症的患者禁用静脉补铁治疗。尽管可用的静脉铁剂较多,但目前临床实验中常用的是蔗糖铁及羧基麦芽糖铁(Ferric Carboxymaltose, FCM)。近20年来,针对心衰合并铁缺乏患者的静脉补铁治疗临床试验层出不穷,并且在心衰治疗的指南中推荐静脉补铁作为心衰合并铁缺乏的治疗之一。

3.2 静脉补铁治疗心衰合并铁缺乏临床研究

FAIR-HF是首个大型多中心静脉注射FCM治疗慢性心衰合并铁缺乏的试验。该试验的纳入了射血分数 $<40\%$, NYHA心功能分级在II-IV级,且BNP $>100\text{pg/ml}$ 或NT-proBNP $>400\text{pg/ml}$ 的缺铁患者,以1:1分组,并随机接受静脉注射羧基麦芽糖铁或安慰剂治疗,治疗组予200mg FCM静脉注射,监测血清铁蛋白超过800mg/l或在500-800mg/l之间,TSAT大于50%,水平高于160g/l,停用静脉注射铁。而维持期则根据血红蛋白及铁缺乏情况,每月予以200mg FCM静脉注射。总治疗时间为24周,随访2年。根据该研究结果显示,治疗组的NYHA分级、6分钟步行试验及生活质量均得到改善,且静脉补充铁剂可减少体内液体滞留、减轻体重^[33]。CONFIRM-HF的随机对照研究中证实了静脉补铁治疗在慢性心力衰竭伴射血分数降低的有效性。在CONFIRM-HF中,Ponikoeski等一共纳入了304名射血分数 $<40\%$, NYHA心功能分级在II-IV级,且BNP $>100\text{pg/ml}$ 或NT-proBNP $>400\text{pg/ml}$ 的缺铁患者,以1:1分组,并随机接受静脉注射羧基麦芽糖铁或安慰剂治疗,以6分钟步行试验距离作为评估疗效的主要终点,随访52周的结果显示6分钟步行距离持续改善。除此之外,干预组的NYHA心功能分级改善、再住院率下降,生活质量问卷评分升高。

EFFECT-HF试验发现,静脉注射铁能显著增加血清铁蛋白及TSAT水平,并可防止峰值耗氧量的下降^[34]。IRONMAN的前瞻性研究中证实了静脉补铁可以对心力衰竭患者生活质量的改善。在这项开放性前瞻性研究中,一共有1137名患者随机分配到治疗组及对照组。在4个月及20个月后,治疗组患者再住院率下降,6分钟步行试验距离及生活质量问卷评分较前升高^[35]。最新发表的HEART-FID研究结果则提示静脉注射FCM不能显著降低射血分数降低心衰患者12个月全因死亡或心衰住院的符合终点风险^[36]。

AFFIRM-AHF试验则旨在研究静脉注射FCM对急性心力衰竭发作后病情稳定患者预后的影响。该研究纳入心衰伴铁缺乏患者1110名,主要终点为随机分组后52周心衰再住院及心血管死亡总数;次要终点为复发性心血管疾病及心血管死亡、复发心衰再住院及安全性。研究结果提示静脉注射FCM可有效降低首次心衰住院或心血管死亡和总心衰住院的复合终点风险,提高患者生活质量^[37]。在AFFIRM-AHF亚组研究中,缺血性心衰患者的的心衰住院率及心血管死亡发生率较非缺血性心衰患者明显增加,缺血性心脏病患者可能从静脉注射铁中获益更多^[38]。最新的荟萃分析结果显示,与安慰剂比较,静脉注射FCM或异麦芽糖酐铁可以降低LVEF $\leq 45\%$ 的CHF患者的心血管复合终点,降低心衰住院和心血管死亡的复合终点事件风险达25%,对心血管死亡和全因死亡无影响^[39]。

4 抗心衰药物对铁缺乏的影响

研究发现血管紧张素转换酶抑制剂治疗心衰患者过程中伴随血红蛋白的下降,可能与血管紧张素II和 β_2 肾上腺素能受体对红细胞前体增殖的直接刺激减退有关^[40]。在长期使用沙库巴曲缬沙坦的心衰患者中,血红蛋白呈明显上升趋势,伴有血清铁、铁调素、铁蛋白水平的降低,提示沙库巴曲缬沙坦可能通过抑制炎症机制等机制促进功能铁の利用,以促进红细胞生成^[41]。SGLT-2i是广泛运用于心衰治疗的药物。研究发现使用SGLT-2i后心衰患者血清铁调素、铁蛋白及TSAT水平下降,同时伴随着促红细胞生成素释放增加、血红蛋白及红细胞压积的上升,可能与SGLT-2i具有抗炎作用有关^[42-44]。因此,据上述研究,可以认为心衰合并铁缺乏患者在抗心衰和抗心室重构治疗过程中更有充分理由选择血管紧张素转换酶抑制剂类药物,以此达到改善慢性心衰患者的临床症状及提高生活质量,降低慢性心衰患者的再住院率及心血管事件死亡率,改善预后,但目前仍需要大规模前瞻性随机试验进一步

验证。

综上所述,铁缺乏是心衰患者常见的临床表现,铁缺乏与心衰进程相互影响、互为因果。目前指南推荐的铁缺乏定义尚不能充分覆盖心衰患者的铁缺乏患者,TSAT<20%在评估心衰合并铁缺乏、心衰静脉补铁治疗后的综合效果评估方面有较好的灵敏度和特异度,有望成为心衰患者铁缺乏的诊断依据,但需要更多的研究证据支持。存在铁缺乏的心衰患者,静脉补铁治疗优于口服补铁,静脉补充铁剂可有效改善心衰患者NYHA分级、6分钟步行距离及生活质量,减少降低终点事件的发生。目前研究及指南推荐使用蔗糖铁和FCM静脉补铁治疗。

参考文献

- [1] James S L, Abate D, Abate K H, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *The Lancet*, 2018, 392(10159): 1789-1858.
- [2] Savarese G, Becher P M, Lund L H, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. *Cardiovascular Research*, 2022, 118(17): 3272-3287.
- [3] Becher PM, Lund LH, Coats AJS, et al. An update on global epidemiology in heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (32): 3005 - 3007.
- [4] Cai A, Zheng C, Qiu J, et al. Prevalence of heart failure stages in the general population and implications for heart failure prevention: reports from the China Hypertension Survey 2012 - 15 [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30 (13): 1391 - 1400.
- [5] 张健,张宇辉,黄峻,等.国家心力衰竭指南 2023. [J].*中华心力衰竭和心肌病杂志*,2023,38(12):1000-3614.
- [6] Andrews NC. Disorders of iron metabolism [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(26):1986–1995.
- [7] YEO T J, YEO P S D, CHING - CHIEW WONG R, et al. Iron deficiency in a multi - ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2014, 16(10): 1125-32.
- [8] VON HAEHLING S, GREMLER U, KRUMM M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry [J]. *Clinical Research in Cardiology*, 2017, 106(6): 436-443.
- [9] JACOB C, ALTEVERS J, BARCK I, et al. Retrospective analysis into differences in heart failure patients with and without iron deficiency or anaemia [J]. *ESC Heart Failure*, 2019, 6(4): 840-55.
- [10] KLIP I T, COMIN-COLET J, VOORS A A, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis [J]. *American Heart Journal*, 2013, 165(4): 575-82.e3.
- [11] VAN AELST L N L, ABRAHAM M, SADOUNE M, et al. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in - hospital phase and 30 - day follow - up [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2017, 19(8): 1075-1076.
- [12] EMAMI A, VON HAEHLING S. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2016, 18(7): 880.
- [13] ALLAIN F, LOIZEAU V, CHAUFOURIER L, et al. Usefulness of a personalized algorithm - based discharge checklist in patients hospitalized for acute heart failure [J]. *ESC Heart Failure*, 2020, 7(3): 1217-1223.
- [14] HOWER V, MENDES P, TORTI F M, et al. A general map of iron metabolism and tissue-specific subnetworks [J]. *Molecular BioSystems*, 2009, 5(5):422-443.
- [15] SAVARESE G, VON HAEHLING S, BUTLER J, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease [J]. *European Heart Journal*, 2023, 44(1): 14-27.
- [16] VIATTE L, VAULONT S. Hepcidin, the iron watcher [J]. *Biochimie*, 2009, 91(10): 1223-1228.
- [17] Drexler H, Riede U, Münzel T, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure[J]. *Circulation* 1992, 85(5): 1751–1759.
- [18] GALY B, CONRAD M, MUCKENTHALER M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2023, 25(2): 133-155.
- [19] Koulaouzidis A, Said E, Cottier R, Saeed AA. Soluble

- transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin. A systematic review [J]. *Gastrointest Liver Dis*, 2009, 18(3): 345-352.
- [20] Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update [J]. *Med J Aust* 2010, 194(8): 379-432.
- [21] GROTE BEVERBORG N, KLIP I T, MEIJERS W C, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients [J]. *Circulation: Heart Failure*, 2018, 11(2): e004519.
- [22] PHAM C G, BUBICI C, ZAZZERONI F, et al. Ferritin Heavy Chain Upregulation by NF- κ B Inhibits TNF α -Induced Apoptosis by Suppressing Reactive Oxygen Species [J]. *Cell*, 2004, 119(4): 529-542.
- [23] SIERPINSKI R, JOSIAK K, SUCHOCKI T, et al. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2020, 23(6): 919-932.
- [24] GRAHAM F J, PELLICORI P, KALRA P R, et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2023, 25(4): 528-537.
- [25] KEMNA E H J M, TJALSMA H, WILLEMS H L, et al. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis [J]. *Haematologica*, 2008, 93(1): 90-97.
- [26] JANKOWSKA E A, MALYSZKO J, ARDEHALI H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure [J]. *European Heart Journal*, 2012, 34(11): 827-834.
- [27] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al. Redefining Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure [J]. *Circulation*, 2024, 150(2): 151-161.
- [28] JANKOWSKA E A, MALYSZKO J, ARDEHALI H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure [J]. *European Heart Journal*, 2012, 34(11): 827-834.
- [29] DOCHERTY K F, WELSH P, VERMA S, et al. Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF [J]. *Circulation*, 2022, 146(13): 980-994.
- [30] JANKOWSKA E A, KASZTURA M, SOKOLSKI M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure [J]. *European Heart Journal*, 2014, 35(36): 2468-2476.
- [31] AVNI T, BIEBER A, GROSSMAN A, et al. The Safety of Intravenous Iron Preparations [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2015, 90(1): 12-23.
- [32] OKONKO D O, GRZESLO A, WITKOWSKI T, et al. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients With Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, 51(2): 103-112.
- [33] Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency [J]. *N Engl J Med* 2009, 361(25): 2436-2448.
- [34] MARTENS P, DUPONT M, DAUW J, et al. Rationale and design of the IRON - CRT trial: effect of intravenous ferric carboxymaltose on reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy [J]. *ESC Heart Failure*, 2019, 6(6): 1208-1215.
- [35] KALRA P R, CLELAND J G F, PETRIE M C, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial [J]. *The Lancet*, 2022, 400(10369): 2199-2209.
- [36] Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, et al. HEART-FID Investigators. Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(11): 975-986.
- [37] Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 10266: 1895-1904.
- [38] METRA M, JANKOWSKA E A, PAGNESI M, et al. Impact of ischaemic aetiology on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and acute heart failure: insights from the AFFIRM - AHF trial [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2022, 24(10): 1928-1939.
- [39] KOMAJDA M, ANKER S D, CHARLESWORTH A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET [J]. *European Heart Journal*, 2006, 27(12): 1440-1446.

- [40] ISHANI A, WEINHANDL E, ZHAO Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 45(3): 391-399.
- [41] CURTAIN J P, ADAMSON C, DOCHERTY K F, et al. Prevalent and Incident Anemia in PARADIGM-HF and the Effect of Sacubitril/Valsartan [J]. *JACC: Heart Failure*, 2023, 11(7): 749-759.
- [42] DOCHERTY K F, CURTAIN J P, ANAND I S, et al. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA - HF [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2021, 23(4): 617-628.
- [43] FUCHS ANDERSEN C, OMAR M, GLENTHØJ A, et al. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2022, 25(2): 226-234.
- [44] FU J, XU H, WU F, et al. Empagliflozin inhibits macrophage inflammation through AMPK signaling pathway and plays an anti-atherosclerosis role [J]. *International Journal of Cardiology*, 2022, 367: 56-62.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS